

Genitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma virusima

Šimat, Marina; Mudrinić, Marina; Turčić, Petra

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2006, 62, 303 - 310**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:440519>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Genitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma virusima

Marina Šimat¹, Marina Mudrinić² i Petra Turčić³

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, Zagreb, ²Ljekarna Nuhbegović, Savska 81, Zagreb, ³Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Domagojeva 2, Zagreb

UVOD

Epidemiologiju spolnih, odnosno spolno prenosivih bolesti u velikoj mjeri definira činjenica da je za prijenos zaraze potreban bliski spolni kontakt, odnosno parenteralni unos (1).

Uzročnici takvih bolesti mogu biti virusi (Humani papilloma virusi, Hepatitis A i B virusi, Herpes simplex virusi tip 1 i 2, Humani imuno-deficijentni virus), bakterije (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*), gljivice (*Candida albicans*) i protozoc (*Trichomonas vaginalis*).

Genitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma virusom (*Human papilloma virus* = HPV) najčešća je spolno prenosiva bolest, ali većinom izlječiva i benigna. Virus se ne prenosi krvlju, već penetrativnim genitalnim kontaktom sluznice i kroz kožu na mjestima mikrotraumatskih lezija. Virus se može prenijeti sa zaražene majke na dijete. S obzirom na visoku učestalost u skupini spolno prenosivih infekcija, dugotrajnost liječenja, sklonost recidivima i povezanost s zloćudnim bolestima te infekcije sve više su predmetom istraživanja.

Vezano za činjenicu da je HPV najzastupljeniji među svim spolno prenosivim bolestima, važno je poznavati svojstva virusa te njegov utjecaj na ugrožavanje zdravlja ljudskog organizma.

Procjenjuje se da najmanje 80-100% djevojaka u dobi između 18 i 25 godina dolazi pri spolnom kontaktu u dodir s ovim virusom, dok samo 30% razvija simptome infekcije. Razlog tomu je oslabljeno imunološko stanje pacijentice. Do slabljenja imuniteta može doći uslijed kroničnog emocionalnog ili drugog stresa, loše prehrane, uživanja alkohola i pušenja, dok spontani odgovor imunološkog sustava (clearance virusa) dovodi do spontanog samo-izlječenja.

Danas se karcinom cerviksa smatra spolno prenosivom bolčšću, a HPV glavnim uzročnikom. Zanimljiv je podatak da većina zaraženih ne zna za postojanje virusa ni što označava riječ, odnosno skraćenica HPV. Unatoč velikoj raširenosti HPV infekcije od karcinoma cerviksa u svijetu godišnje umire 200 000 žena. Ta činjenica daje naslutiti da HPV, iako glavni, nije jedini preduvjet za nastanak karcinoma. Drugi su nezavisni inicijatori

karcinogeneze perzistirajuće infekcije, količina virusa, destabilizacija genoma, imunološke značajke domaćina i imunokompromitiranost (2).

EPIDEMIOLOGIJA

HPV infekcije su ubikvitarne i sve češće. Prema nekim istraživanjima, u 60% spolno aktivnih žena pronađen je HPV u obrisku vrata maternice (3). Znakovi HPV bolesti pronađeni su i kod 40–60 % muških partnera žena s virološki dokazanim HPV-genitalnom infekcijom (4, 5). Epidemiološki podaci o HPV-genitalnim infekcijama najviše su ispitivani u vezi s pojavom raka vrata maternice, jer je taj karcinom drugi po učestalosti u žena, odmah iza zloćudnog tumora (4). Incidencija HPV- genitalnih infekcija najviša je u dobi od 20 do 24 godine i bitno opada nakon 40. godine, no sve se češće opisuju slučajevi HPV-genitalnih infekcija u dječjoj dobi (6, 7).

Epidemiološki podaci o HPV-genitalnim infekcijama najviše su ispitivani u vezi s karcinomom vrata maternice (cerviksa). Smatra se da se u svijetu godišnje dijagnosticira više od 500 000 novih oboljenja raka vrata maternice. Karcinom muškog genitalnog sustava (glans, skrotum) uglavnom se povezuje s tipovima HPV 16 i 18 te pojavom spinocelularnog karcinoma penisa (8).

HUMANI PAPILLOMA VIRUS (HPV)

HPV je mali dvolančani virus koji pripada porodici *Papovaviridae*. Ima oko 8000 bp, 9 gena, kružnu dvolančanu DNA (Slika 1).

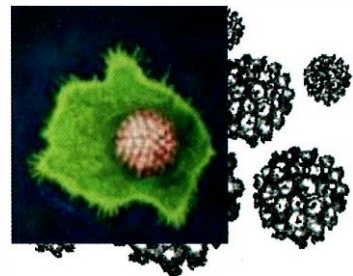
Do danas je otkriveno više od 120 tipova HPV-a, a genitalne infekcije uzrokovane ovim uzročnikom manifestiraju se ravnim i šiljatim kondilomima (izrasline, bradavice), te gigantskim kondilomima i pojavom papulosis bowenoides (2).

Poznato je više od 120x tipova virusa, a dijele se u HPV tipove visokog i HPV niskog rizika. Najčešći su tipovi niskog rizika: 6, 11, 30, 42, 43 i 44, a visokog rizika: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i 73.

HPV-DNA tipovi niskog rizika (6, 11, 41, 43, 44) uzrokuju dobroćudne lezije nazvane spolne bradavice ili šiljati kondilomi. Kondilomi se mogu pojaviti u području vanjskog spolovila, u rodnici, mokraćnoj cijevi, perianalnom području, i u području oka, usta, grkljana. Ako je neznan broj kondiloma, popraćeni su umjerenim svrbežom, ako ih je više ili ako su u skupinama, moguća su krvarenja i tada su kondilomi vrlo bolni.

HPV infekcije tipovima niskog rizika rijetko se prenose s majke na dijete.

HPV-DNA tipovi visokog rizika (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56) povezuju se s pojavom abnormalnosti epitela vrata maternice u odsutnosti bilo kakvih drugih simptoma. Uglavnom se otkrivaju preko HPV obriska vrata maternice, koji se preporuča napraviti kod abnormalnosti u testu Papanicolaou (PAPA testu).



Slika 1. HPV

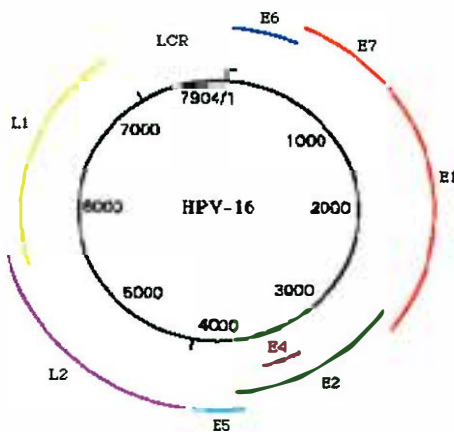
IMUNOPATOGENEZA

Papiloma virusi su mali DNA virusi koji inficiraju sluznice i kožni epitel te uzrokuju hiperproliferacijske lezije. Imunološki sustav ima najvažniju ulogu u određivanju tijeka HPV infekcije, premda je, poput drugih virusa, HPV razvio mehanizme izbjegavanja imunološkog odgovora domaćina. Većinom imunološki sustav sposoban je eliminirati infekciju. Dugotrajna perzistencija virusa može dovesti do nastanka premalignih i malignih promjena.

U više od 90% HPV pozitivnih karcinoma cerviksa dokazano je 5 HPV genotipova: HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 i HPV 45, što ih svrstava u visoko rizične genotipove. Ostali tipovi (35, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i 73) u karcinomu cerviksa se nalaze sporadično.

HPV je apsolutno ovisan o mehanizmima replikacije stanice domaćina potrebnih za produktivan životni ciklus.

Genom virusa sastoji se od tri grupe gena: geni kontrolne regije (LCR), strukturalni geni L1 i L2 koji kodiraju proteinski zaštitni omotač oko DNA, i nestrukturalni, rani geni koji kodiraju proteine uključene u reguliranje replikacije virusa, kontrole ekspresije gena i interakcije sa staničnim proteinima domaćina. Dva rana proteina, E6 i E7 virusni su onkogeni, koji interferiraju u nizu staničnih procesa, među kojima su najsnažniji održavanje stanične proliferacije i imortalizacije (besmrtnosti) stanice kao bitni koraci u karcinogenezi (9) (Slika 2).



Slika 2. HPV genom

KLINIČKA SLIKA

HPV infekcije izazivaju promjene kože i sluznica. Mogu nastati varikozne promjene kože, genitalne infekcije, te ekstragenitalne infekcije (usna šupljina, larinks, konjunktiva). Inkubacija bolesti traje od 2 do 9 mjeseci (a u širem smislu 6 tjedana do godine dana).

Promjene kože i sluznice uzrokovane papiloma virusima jedan su od složenijih problema u dermatologiji i venerologiji. Radi se naime o promjenama kože i sluznice različita izgleda, oblika, veličine i lokacije, koje su tradicionalno bile klasificirane na temelju empi-

rijskih obrazaca kliničke slike. Iako patogeneza tih promjena nije do kraja razjašnjena, dokaz njihove virusne etiologije i onkogenog potencijala HPVa temeljno je promijenio klasifikaciju i dijagnostiku bolesti uzrokovanih HPV-om te bitno pridonio njihovu boljem razumijevanju (2).

HPV-genitalne infekcije klinički se najčešće izražavaju kao sljedeći entiteti kondiloma:

- *condylomata acuminata* (šiljati kondilom) – papulozne ili nodulozne tvorbe najčešće lokalizirane na vanjskom spolovilu, tipično na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju u muškaraca, odnosno na vulvi u žena ili analno kod oba spola;
- *condylomata plana* (ravni kondilom) – papilomatozne tvorbe ravnog oblika uzrokovane HPV-om 16, 18, 31, 33;
- *gigantski kondilom Buschke-Löwenstein* – masivna tumorska lezija anogenitalne regije;
- i *papulosis bowenoides* (*Bovenoidna papuloza*) – multiple papule na vanjskom spolovilu.

Od svih su entiteta najčešći šiljasti kondilomi, papulozne i nodozne tvorbe verukoidnog izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom dijelu genitalnog sustava. Međutim, njihova lokalizacija može biti i u unutrašnjem dijelu vagine, intrauterinalna, ingvinalna ili perinealna.

Promjene mogu biti solidne ili multiple, što je češće. Kod šiljastih kondiloma najčešće se pojavljuju HPV genotipovi 6 i 11. Ekstraanogenitalna je lokalizacija šiljastih kondiloma vrlo rijetka u imunokompetentnih bolesnika (10).

Ravni su kondilomi papilomatozne tvorbe ravna oblika, najčešće uzrokovane HPV genotipovima iz skupine visokog rizika (16, 18, 31 i 33). Njihova klinička uočljivost je mnogo teža od uočljivosti šiljastih kondiloma, a onkogeni potencijal mnogo veći (3).

Gigantski kondilom *Buschke-Löwenstein* masivna je tumorska lezija anogenitalne regije, koja može doseći veličinu muške šakc (pa i veći) u kojoj se obično, unatoč impresivnoj kliničkoj slici, klinički ne nalaze znakovi zloćudnosti. Najčešće se iz ovih tumora izoliraju HPV genotipovi 6 i 11. Čini se da imunosupresija ima važnu ulogu u patogenezi ovog tumora (11).

Kod bovenoidne papuloze tvorbe su sastavljene od multiplih papula, najčešće lokaliziranih na vanjskom spolovilu, a najčešći genotip virusa koji je uzrokuje je HPV 16 (11).

Kožni i genitalni HPV tipovi uzrokuju dobroćudne i zloćudne promjene, neke vidljive mikroskopom (intraepitelne neoplazije), a druge golim okom (kožne bradavice i kondilomi), ali i kondilome u mokraćnom mjehuru, crijevu, usnoj šupljini, na oku, na nosu, HPV pozitivne karcinome regije glave i vrata te anogenitalnih sluznica.

DIJAGNOSTIKA

Znanstveno je dokazana povezanost trajne HPV infekcije i karcinoma cerviksa. Taj česti karcinom u žena može se spriječiti ranom dijagnostikom Papanicolaou testom (Papa-test), kolposkopijom, ciljanom biopsijom i HPV testom (*Human papilloma virus test*) i tekućom citologijom (LBC = *Liquid based cytology*).

Kao i uvijek, anamneza je važan putokaz. Osim kliničkog pregleda, uzimaju se obrisci stanica kože i sluznice u oba spola.

Vrlo je bitna citološka analiza obriska cerviksa (Papanicolaou), a ako se radi o muškom bolesniku, dragocjen je podatak o rezultatu citološke analize obriska cerviksa njegove partnerice. Posebnu pozornost treba obratiti na napomenu (*promjene povezane s HPV-om*), odnosno na nalaz CIN-a ili SIL-a.

Većinom se početna dijagnoza postavlja na temelju kliničke slike i to: 1. premazivanjem suspektnog područja 3–5% octenom kiselinom i promatranje pod povećalom -kolposkopom, 2. Papa-testom (uzimanje brisa cerviksa koji se podvrgava citološkoj obradi). Međutim, nijedna metoda ne dokazuje izravnu prisutnost virusa. Danas se primjenjuju metode molekularne dijagnostike kao sigurne metode detekcije prisutnosti virusa. To su hibridizacijski testovi i metoda lančane reakcije (PCR = *polymerase chain reaction*) (9).

Dakle, specifična je dijagnostika prisutnosti virusa molekularna dijagnostika (hibridizacijske metode i PCR).

Metoda hibridizacije primarno je razvijena za rutinski probir i dokazivanje HPV-a u obriscima cerviksa. To je jedina metoda s licencom Američke agencije za hranu i lijekove. Ta metoda nema mogućnost dijagnosticiranja pojedinog genotipa virusa, već probira između virusa niskog (6, 11, 42, 43, 44) i visokog (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) rizika.

Polimerazna lančana reakcija (PCR) temelji se na metodi umnožavanja dijela DNA molekule pomoću enzima DNA polimeraze. Ciljni dio molekule odabire se izborom začetnika (primera) koji omeđuju budući umnoženi fragment. Izborom začetnika osigurava se specifičnost testa. Tom metodom može se odrediti svaki HPV-genotip (9). Najčešći su tipovi visokog rizika (16, 18, 31 i 33) dijagnosticirani u gotovo 100% svih slučajeva invazivnih karcinoma. Najčešći tipovi niskog rizika i to 6 i 11, uzrokuju benigne tvorbe – kondilome i blage abnormalnosti u stanicama. Bradavice su mekane, vlažne, ružičaste ili sive izrasline koje rastu u nakupinama poput cvjetače. Mogu biti i ravni kondilomi koji su u ravnini kože. Većina je infekcija bez simptoma i prolaznog je tijeka. U nekih osoba se primiri i može se reaktivirati nakon mnogo godina. U 10% žena inficiranih s HPV nastupa trajna infekcija nakon dvije do tri godine, uz rizik razvoja prekanceroze višeg stupnja. Preostalih 90% žena s HPV infekcijom nikad ne razvije kancerozu.

Prema europskim preporukama o kvalitetnoj provedbi programa probira raka vrata maternice, optimalna dob ciljne skupine su žene u dobi od 25 do 64 godine, a optimalan interval testiranja je tri godine nakon zadnjeg negativnog Papa-testa. U Hrvatskoj je predložen sljedeći program ranog otkrivanja raka vrata maternice s obzirom na dob ciljne populacije:

1. Papa-test (konvencionalna ili tekuća citologija) u dobi od 25 do 30 godina svake tri godine;
2. Papa-test (konvencionalna ili tekuća citologija) i HPV-test u dobi od 31 do 64 godine svake pete godine. Cijena ginekološkog pregleda i Papa-testa iznosi približno 200 kn.

LIJEČENJE

Ne postoji neko specifično protuvirusno liječenje HPV – genitalnih infekcija. Stoga se liječenje temelji uglavnom na uklanjanju onih dijelova kože i sluznice s promjenama koje su znak »aktivne« HPV-genitalne infekcije. Metode odstranjivanja su krioterapija, elek-

trokauterizacija, kirurška ekscizija, laser i imunoterapija. Takvim se liječenjem želi spriječiti progresija bolesti te smanjiti mogućnost zaraze druge osobe. Liječenje HPV genitalnih infekcija najčešće je dugotrajan i višekratan postupak. Recidivi su vrlo česti i apsolutna terapija izbora ne postoji. Nadalje, treba ukloniti stres i spriječiti reinfekciju od partnera. Kod HPV infekcije vrata maternice najvažnija je redovita ginekološka kontrola te ovisno o nalazu, planira se daljnje liječenje.

Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citotoksičnim sredstvima (najčešće podofilin, rjeđe 5-fluorouracil), krioterapija tekućim dušikom te kirurški tretman u obliku ekskohleacije, ekscizije, elektrokoagulacije ili termokauterizacije. Ponekad je, ovisno o tipu kondiloma, indicirana primjena laserske terapije (CO₂ laser), što naravno ovisi uvelike o opremljenosti ustanove za liječenje i iskustvu terapeuta.

Danas se sve uspješnije primjenjuje lokalna terapija imikvimodom, koja je relativno skupa te postoje ograničenja i nuspojave. Nešto rjeđe se provode lokalne terapije s cidofovirom i interferonom. Ponekad se indicira i supkutana primjena rekombinantnog i interferona. Općenito, izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta (2).

Imikvimod (Aldara) se ubraja u imunomodulirajuće tvari, dok točan mehanizam djelovanja tog lijeka nije poznat. Posjeduje antiviralno i antitumorsko djelovanje, pri čemu je značajna stimulacija celularnog odjeljka imunološkog sustava. Primjenjuje se u vidu kreme koja se nanosi na promijenjene dijelove 3x tjedno. Udio recidiva kod primjene imikvimoda je manji od 20%.

Pri liječenju podofilinom nužno je ispiranje liječenih promjena nakon 3 do 5 sati oblozima čaja od kamilice. Interferon se primjenjuje lokalno te je sve češća njegova primjena.

Prva cjepiva protiv HPV-a očekuju se u SAD tijekom 2006. godine, a u Hrvatskoj bi trebala biti u prometu 2007. godine.

SAŽETAK

Danas se smatra da je tumor cerviksa spolno prenosiva bolest. HPV nije jedini, ali je najbitniji faktor u nastanku tumora. Najmanje 75% seksualno aktivnih ljudi dođu u kontakt s barem jednim tipom virusa. Međutim, većina tih infekcija spontano se eliminira dok mali udio perzistentnih infekcija dovodi do nastanka prekanceroze i kanceroze.

Specifične dijagnostičke metode u otkrivanju virusa su molekularne (PCR i hibridizacijske metode). PCR metode su skuplje, ali daju pouzdanije rezultate, veću osjetljivost te mogu definirati tip virusa kojima je pacijent zaražen.

Specifično protuvirusno liječenje HPV-genitalnih infekcija ne postoji. Stoga, se liječenje najčešće zasniva na uklanjanju tkiva koje je zahvaćeno, promjene kože i sluznice koje su znak aktivne HPV-genitalne infekcije. Postoje mogućnosti premazivanja kondiloma, spaljivanja te terapije imunomodulirajućim tvarima i interferonom.

Infekciju HPV je potrebno kontrolirati snižavanjem stupnja infektivnosti oboljele osobe, liječenjem i smanjenjem broja spolnih partnera.

Genital infections caused by human papilloma virus

by Marina Šimat, Marina Mudrinić and Petra Turčić

S u m m a r y

Considering the fact that HPV is the most common of all sexually transmitted diseases and that 75% of sexually active people have come in contact or have been infected with at least one type of HPV during their life, the aim of this study is to raise public awareness of the human papilloma virus and it affects the human body.

HPV is a small virus from the Papillomaviridae family, and has about 8000 bp, 9 genes, and a circular doublehelix DNA.

Today, cervical cancer is considered to be a sexually transmitted disease, with HPV as its main cause. It is interesting that most individuals infected with the virus are not aware the virus exists or even know what HPV means.

Although HPV infections are very wide-spread, only 200 000 women die of cervical cancer each year, which points to the fact that HPV although being the main cause of cervical cancer isn't the only precondition for its development. Other independent initiators of carcinogenesis are persisting infections, the quantity of the virus, destabilizing genome processes, the immunological characteristics of the host, and immunocompromised patients.

The specific diagnostic method of detecting the virus is molecular diagnostics (PCR and hibridization methods).

At the moment there are no specific antiviral treatments of HPV related genital infections. Treating the infection is usually based on removing changes on the skin surface and mucous membrane which indicate the presence of HPV activity.

Different therapies includes creams for the condillomas, burning infected areas, therapies with immunomodulating agents and interferons.

Literatura – References

1. B. Aleraj, Epidemiološke osobine spolno prenosivih bolesti u Hrvatskoj, *Medicus*, 2 (2003) 157-162.
2. M. Škerlev, Urogenitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma i herpes simpleks virusom, *Medicus*, 2 (2003) 223-229.
3. K. Husnjak, M. Grce, L. Magdić, K. Pavelić, Comparison of five different polymerase chain reaction (PCR) methods for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical cell specimens. *J Virol Methods*, 88 (2000) 125-134.
4. R. Barrasso, G. Grosso, Male HPV-associated lesions: epidemiology and diagnostic criteria. In: G. Grosso, S. Jablonska, H. Pfister, HE. Stegner, *Genital papillomavirus infections*. Springer-Verlag, Berlin 1990, 23-35

5. U. Wieland, H. Pfister, Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: R. Barrasso, G. Grosso Human papillomavirus infections. A clinical Atlas. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1997, 1-16.
6. J.D. Oriel, Natural history of genital warts. Br J Vener Dis **47** (1971) 1-9.
7. S. Obalek, S. Jablonska, G. Orth, Warts and HPV-related squamous cell tumors of the genitoanal region in children. In: G. Gross, von Krogh G. Human papillomavirus infection in dermatovenerology. Boca Raton, USA, 1997, 305-14.
8. C. Bergeron, R. Barrasso, S. Beaudenon, P. Flamant, O. Croissant, G. Orth, Human papillomavirus associated with intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol **16** (1992) 641-5.
9. B. Grahovac, M. Šimat, M. Krašević, Humani papiloma virus i karcinom cerviksa- imunopatogeneza i molekularna dijagnostika, Medix, **58** (2005) 67-71.
10. V. Omeljčenko-Pasini, Condylomata acuminata. U: F. Kogoj Spolne bolesti, II izdanje, Zagreb, JAZU, 1966, 323-7.
11. J.C. Noel, M. Vandenhossche, M.O. Peny et al. Verrucous carcinoma of the penis: importance of human papillomavirus typing for diagnosis and therapeutic decision. Europ Urol 1992, 22,568-9.

Primljeno: 16. 05. 2006.